

INFORMACIÓN FUNDAMENTAL DEL PRODUCTO, DE USO INTERNO (*COMPANY CORE DATA SHEET, CCDS*)

Nro. 0271-01

03 de noviembre de 2014

BISOLVON TS®

Composición

1 ml de jarabe contiene 2 mg de dextrometorfano bromhidrato 1 H₂O

Excipientes:**

Jarabe de 2 mg/1 ml: maltitol líquido, metil parahidroxibenzoato, propilenglicol, sacarina sódica dihidrato, saborizante de vainilla, saborizante de albaricoque, agua purificada.

Indicaciones

Para el tratamiento sintomático de la tos irritativa (tos no productiva/tos seca).

Posología y administración

BISOLVON TS® es un producto para administración por vía oral

Posología e instrucciones de uso

Adultos y adolescentes de más de 12 años

La dosis diaria máxima es 60 ml de jarabe (120 mg de dextrometorfano bromhidrato 1 H₂O), administrada de la siguiente manera:

- 5-10 ml de jarabe (10-20 mg de dextrometorfano bromhidrato 1 H₂O) cada 4 horas, o bien
- 15 ml de jarabe (30 mg de dextrometorfano bromhidrato 1 H₂O) cada 6-8 horas.

El uso de BISOLVON TS® no está recomendado en niños menores de 12 años (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”).

Duración del tratamiento

En el caso de automedicación, el uso no podrá exceder un lapso de 3-5 días.

Incluso con supervisión médica, el tratamiento no debe prolongarse más de 2 a 3 semanas.

Contraindicaciones

BISOLVON TS® está contraindicado en los siguientes casos:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al dextrometorfano o a cualquiera de los demás componentes de la formulación
- tratamiento concomitante o dentro de las 2 semanas previas con inhibidores de la MAO (véase la sección “Interacciones”)
- asma bronquial
- enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- neumonía
- insuficiencia respiratoria
- depresión respiratoria
- lactancia
- Enfermedades hereditarias raras que pudieran ser incompatibles con un excipiente del producto (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”)
- No administrar a niños menores de 12 años

Advertencias y precauciones especiales

El dextrometorfano tiene un potencial adictivo mínimo. Tras el uso prolongado (es decir, un lapso que exceda el período de tratamiento recomendado), los pacientes pueden desarrollar tolerancia, así como también dependencia física y mental. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de sustancias, BISOLVON TS® debe ser administrado únicamente durante lapsos breves y bajo estricta supervisión médica.

Se han informado casos de abuso con dextrometorfano, principalmente en adolescentes.

BISOLVON TS® debe usarse con precaución en los pacientes que reciban tratamiento con fármacos serotoninérgicos (que no sean inhibidores de la MAO), como ser inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) (p. ej., fluoxetina, paroxetina) o antidepresivos tricíclicos (véase la sección “Interacciones”).

La información disponible sobre el uso del dextrometorfano en pacientes con deterioro de la función hepática o renal es limitada. Por lo tanto, BISOLVON TS® debe ser utilizado con precaución en tales pacientes, en particular en el caso de los pacientes con insuficiencia severa.

En vista de la potencial liberación de histamina, debe evitarse el uso de BISOLVON TS® en pacientes con mastocitosis.

Las tos crónica puede ser un síntoma temprano de asma, y es por ello que BISOLVON TS® no está indicado para la supresión de la tos crónica; esta restricción de uso es particularmente importante en el caso de los pacientes pediátricos.

En los cuadros de tos productiva con una producción considerable de mucosidad (p. ej., pacientes con afecciones tales como bronquiectasia y fibrosis quística) o en los pacientes con alguna enfermedad neurológica asociada con una disminución marcada del reflejo tusivo (como ser accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson y demencia), el tratamiento antitusivo con BISOLVON TS® debe administrarse con particular precaución y únicamente tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio (véase la sección “Interacciones”).

BISOLVON TS® no está recomendado para el uso en niños menores de 12 años, puesto que no hay recomendaciones posológicas debidamente fundamentadas para este grupo etario.

Advertencias relacionadas con los excipientes

Este producto contiene 28,6 g de maltitol por cada dosis diaria máxima recomendada para los adultos y adolescentes de más de 12 años de edad. Los pacientes afectados por el trastorno hereditario raro de

intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este producto puede tener un leve efecto laxante.

Este producto contiene metil parahidroxibenzoato, el cual puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Interacciones

El dextrometorfano posee propiedades ligeramente serotoninérgicas. Por ende, el dextrometorfano puede incrementar el riesgo de toxicidad por serotonina (síndrome serotoninérgico), particularmente si se administra junto con otros fármacos con efecto serotoninérgico, como ser los inhibidores de la MAO o los ISRS. En particular, el pretratamiento o el tratamiento concomitante con fármacos que afectan el metabolismo de la serotonina, como son los antidepresivos del tipo de los inhibidores de la MAO, puede dar lugar al desarrollo de un síndrome serotoninérgico con los síntomas característicos como hiperactividad neuromuscular (p. ej., temblor, clono, mioclonía, hiperreflexia y rigidez piramidal), hiperactividad autonómica (p. ej., diaforesis, fiebre, taquicardia, taquipnea, midriasis) y estado mental alterado (p. ej., agitación, excitación, confusión) (véase la sección “Contraindicaciones” (inhibidores de la MAO) y la sección “Advertencias y precauciones especiales”).

La administración concomitante de otras sustancias, entre ellas el alcohol, con efecto supresor sobre el SNC puede dar lugar a una potenciación mutua de los respectivos efectos.

La administración concomitante de medicamentos que inhiben el sistema de enzimas 2D6 del citocromo P450 en el hígado y, por ende, el metabolismo de dextrometorfano como ser amiodarona, quinidina, fluoxetina, haloperidol, paroxetina, propafenona, tioridazina, cimetidina, ritonavir, berberina, bupropión, cinacalcet, flecainida y terbinafina puede conducir a un incremento de la concentración del dextrometorfano. Estos efectos pueden producirse si cualquiera de los medicamentos en cuestión se han administrado recientemente, incluso aunque ya se haya interrumpido la administración.

Si el dextrometorfano se utiliza en combinación con secretolíticos en pacientes con enfermedades preexistentes de las vías respiratorias, como ser fibrosis quística y bronquiectasia, que están afectados por una hipersecreción de moco, una reducción del reflejo tusivo puede conducir a una acumulación (grave) de mucosidad.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los resultados de los estudios epidemiológicos de poblaciones limitadas no han indicado un aumento de la frecuencia de malformaciones en los niños expuestos al dextrometorfano durante el período prenatal. No obstante, estos estudios no documentan adecuadamente el momento ni la duración del tratamiento con dextrometorfano.

Los estudios preclínicos de toxicidad reproductiva no indican que el dextrometorfano posea un riesgo potencial para los seres humanos (véase la sección “Toxicología”).

Las dosis elevadas de dextrometorfano pueden provocar depresión respiratoria en los neonatos, incluso si la administración es por un lapso breve.

Por lo tanto, el dextrometorfano puede ser utilizado durante el embarazo únicamente tras una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, y sólo en casos excepcionales.

Lactancia

No se han realizado estudios para determinar la transferencia a la leche del dextrometorfano. El dextrometorfano está contraindicado durante la lactancia, ya que no es posible descartar un posible efecto depresivo sobre el sistema respiratorio en los bebés.

Fertilidad

Sobre la base de la experiencia preclínica disponible, no se han informado efectos en la fertilidad para el uso de dextrometorfano (véase la sección “Toxicología”).

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

Incluso cuando se utiliza de acuerdo con las recomendaciones, este medicamento puede causar leve adormecimiento y alterar los tiempos de reacción al punto de afectar la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria. Este riesgo es mayor cuando se administra en combinación con la ingesta de alcohol o de otros medicamentos que pueden de por sí reducir los tiempos de reacción.

Efectos secundarios

La frecuencia de los efectos indeseables está basada en las siguientes categorías de clasificación:

| | |
|---------------------------|--|
| Muy frecuentes | $\geq 1/10$ |
| Frecuentes | $\geq 1/100 < 1/10$ |
| Infrecuentes | $\geq 1/1,000 < 1/100$ |
| Raros | $\geq 1/10,000 < 1/1,000$ |
| Muy raros | $< 1/10,000$ |
| De frecuencia desconocida | no puede estimarse a partir de los datos disponibles |

Trastornos del sistema inmunológico

De frecuencia desconocida: reacciones de hipersensibilidad, lo que incluye reacción anafiláctica, angioedema, urticaria, prurito, exantema y eritema

Trastornos psiquiátricos

Muy raros: alucinaciones, se ha informado dependencia del fármaco en las personas que abusan del dextrometorfano

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos
Muy raros: somnolencia

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos y trastorno gastrointestinal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

De frecuencia desconocida: erupción fija por fármaco (EFF).

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración

Frecuentes: fatiga

Sobredosis

Síntomas

En el caso de una sobredosis, los efectos secundarios conocidos pueden producirse con una mayor frecuencia o intensidad: náuseas, vómitos y trastornos gastrointestinales, mareos, fatiga y somnolencia y alucinaciones.

De manera similar, puede desarrollarse un cuadro de inquietud y excitabilidad que evoluciona a agitación conforme aumenta la sobredosis.

Asimismo, pueden presentarse síntomas tales como deterioro de la capacidad de concentración y del estado de conciencia al punto del coma, como signo de intoxicación severa, cambios en el estado de ánimo tales como disforia y euforia, trastornos psiquiátricos tales como desorientación y delirios, que pueden alcanzar estados confusionales o paranoides, aumento del tono muscular, ataxia, disartria, nistagmo y trastorno de la visión, así como también depresión respiratoria, cambios en la presión arterial y taquicardia.

El dextrometorfano puede incrementar el riesgo de que se produzca un síndrome serotoninico, y este riesgo se incrementa con la sobredosis, particularmente si ocurre en el contexto de la administración concomitante con otros serotoninérgicos.

Manejo del paciente

Si fuera necesario, debe iniciarse un control minucioso del paciente en cuidados intensivos junto con un tratamiento sintomático. Puede usarse naloxona como antagonista.

Propiedades farmacológicas

Grupo farmacoterapéutico: antitusivos, excluidas las combinaciones con expectorantes

Código ATC: R05DA09

El dextrometorfano bromhidrato es un derivado 3-metoxi del levorfanol. Este fármaco tiene un efecto antitusivo, pero no posee propiedades analgésicas, respiratorio-supresivas ni psicomiméticas en las dosis terapéuticas, y se considera que su potencial adictivo es mínimo. El dextrometorfano es un serotoninérgico débil.

El inicio de acción se produce a los 15-30 minutos de la ingestión oral, y la duración del efecto es de aproximadamente 3-6 horas.

Farmacocinética

Absorción

El dextrometorfano se absorbe rápidamente tras la administración por vía oral, y los niveles máximos en plasma, que se ubican en el rango de 5,2 a 5,8 ng/ml tras la administración de una dosis única de 60 mg de dextrometorfano, se alcanzan dentro de un lapso de 2 horas.

Distribución

El volumen de distribución en estado de equilibrio dinámico tras la administración de dosis de dextrometorfano de 50 mg se ha calculado en un valor de $7,3 \text{ L} \pm 4,8 \text{ L}$ (media \pm DE).

Biotransformación

El dextrometorfano experimenta un metabolismo de primer paso en el hígado. Las etapas principales del metabolismo consisten en O- y N-desmetilación oxidativa por las enzimas CYP3A y CYP2D6 con posterior conjugación.

El principal metabolito activo es el dextrorfanol; también se produce la formación de (+)-3-metoximorfinano y (+)-3-hidroximorfinano. Dado que la CYP2D6 es una enzima polimórfica, el metabolismo del dextrometorfano es dependiente del genotipo del paciente. La frecuencia del fenotipo del metabolizador lento (con actividad disminuida de la CYP2D6) en la población caucásica es de entre un 5 % y un 10 % (véase la subsección “Poblaciones especiales”).

Eliminación

La parte eliminada por vía renal (a lo largo de un lapso de hasta 48 horas tras la administración por vía oral) puede ser de entre un 20 % y un 86 % de la dosis administrada. Los metabolitos libres o conjugados se recuperan en la orina y solamente una pequeña parte del principio activo se elimina en forma inalterada.

Menos del 0,1 % se excreta en las heces. Tras la administración de dosis únicas o múltiples, el valor promedio de la vida media de eliminación se ubica en el rango de 3,2 a 4 horas.

Poblaciones especiales

Metabolizadores lentos (ML) frente a metabolizadores rápidos (MR) de sustratos de la CYP 2D6

Los valores de C_{\max} , AUC y $t_{1/2}$ correspondientes al dextrometorfano registran valores más altos entre los ML en comparación con los MR, con valores 16 veces más altos para C_{\max} , 150 veces más altos para AUC y 8 veces más altos para $t_{1/2}$ (19,1 frente a 2,4 horas).

Los valores de $t_{1/2}$ pueden ser mucho más altos (hasta 45 horas) en algunos casos de pacientes que son ML.

Toxicología

Toxicidad crónica y subcrónica

Se realizaron estudios de toxicidad crónica y subcrónica en perros y ratas, los cuales no revelaron evidencia alguna de efectos tóxicos específicos del dextrometorfano.

Potencial mutagénico y tumorigénico

La prueba bacteriana de mutaciones fue negativa. La prueba de aberración cromosómica fue negativa. Para las sustancias químicas estructuralmente relacionadas, lo que incluye morfina, codeína, nalbufina, buprenorfina, naloxona, hidromorfona, levorfanol y oxycodona, los datos disponibles sobre genotoxicidad y carcinogenicidad son negativos en su mayoría. El peso del conjunto de evidencia en torno al dextrometorfano y sus análogos estructurales avala la conclusión de que esta clase de químicos basados en fenantreno, y el dextrometorfano en particular, no son genotóxicos *in vitro* y tampoco *in vivo*, y no representan un riesgo de carcinogénesis para el paciente. No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para determinar el potencial tumorigénico.

Toxicidad reproductiva

Los estudios de embriotoxicidad, toxicidad perinatal/posnatal y fertilidad realizados en ratas han revelado resultados negativos hasta una dosis de 50 mg/kg/día.

BOEHRINGER INGELHEIM GMBH

Conservar en un lugar seguro, fuera del alcance de los niños.

Presentación:

- Jarabe. Frasco de vidrio de 120 mL. Reg. INVIMA 2009M-0009150

Listado de referencias bibliográficas

1. Pavesi L, Subburaj S, Porter-Shaw K. Application and validation of a computerized cough acquisition system for objective monitoring of acute cough: a meta-analysis. *Chest* 2001;120(4):1121-8. (P06-00455)
2. Matthys H, Erhardt J, Ruehle KH. Objectifying of effect of antitussive agents by tussometry in patients with chronic cough. Objektivierung der Wirkung von Antitussiva mittels Tussometrie an Patienten mit chronischem Husten. *Schweiz Med Wochenschr* 1985;115(9):307-11. (P08-09551)
3. Carter CH. A clinical evaluation of the effectiveness of Novrad and acetylsalicylic acid in children with cough. *Am J Med Sci* 1963;245:713-7. (P13-01732)
4. Parvez L, Vaidya M, Sakhardande A, Subburaj S, Rajagopalan TG. Evaluation of antitussive agents in man. *Pulm Pharmacol* 1996;9(5/6):299-308. (P97-8336)
5. Matthys H, Bleicher B, Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J Int Med Res* 1983;11(2):92-100. (R96-2964)
6. Aylward M, Maddock J, Davies DE, Protheroe DA, Leideman T. Dextromethorphan and codeine: comparison of plasma kinetics and antitussive effects. *Eur J Respir Dis* 1984;65:283-91. (R97-2045)
7. Cass LJ, Frederik WS, Andosca JB. Quantitative comparison of dextromethorphan hydrobromide and codeine. *Am J Med Sci* 1954;227:291-6. (R98-0510)
8. Taylor JM. Over-the-counter drug products; final monographs for antiemetic antitussive, bronchodilator and anthelmintic drug products; updating and technical changes (agency: Food and Drug Administration, action: final rule) (21 CFR parts 336, 341, and 357 [docket no. 88N-0070]). *Fed Regist* 1988;53(179):35808-10. (P13-11793)
9. Driscoll WR. Monograph on dextromethorphan. Roche Vitamins and Fine Chemicals, Basle, Switzerland. 1992. (R98-0513)
10. Rivers NR, Horner B. Possible lethal reaction between Nardil and dextromethorphan. *Can Med Assoc J* 1970;103:85. (R98-0521)
11. Akerman SC, Hammel JL, Brunette MF. Dextromethorphan abuse and dependence in adolescents. *J Dual Diagn* 2010;6(3/4):266-78. (P11-02055)
12. World Self-Medication Industry (WSMI). World Self-Medication Industry submission to the World Health Organization Expert Committee on Drug Dependence: re: pre-review of dextromethorphan (May 2012). Ferney-Voltaire: World Self-Medication Industry (WSMI) 2012. (P13-03423)
13. WHO Expert Committee on Drug Dependence. WHO Expert Committee on Drug Dependence: thirty-fifth report. *WHO Tech Rep Ser* 2012;(973):1-36. (P13-13821)
14. Navarro A, Perry C, Bobo WV. A case of serotonin syndrome precipitated by abuse of the anticough remedy dextromethorphan in a bipolar patient treated with fluoxetine and lithium. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;28(1):78-80. (P06-01758)
15. Schwartz AR, Pizon AF, Brooks DE. Dextromethorphan-induced serotonin syndrome. *J Toxicol Clin Toxicol* 2008;46(8):771-3. (P08-14171)
16. Jackel-Dahmer C, Halfer-Wirkus H, Sent U. Clinical Overview Statement; Update of the Company Core Data Sheet (CCDS) for BISOLTUSSIN® [Actualización de la CCDS de BISOLTUSSIN®]. 21-Oct-2014. (c03019485-01)
17. Cook JC, Stith M, Sahn EE. Bullous mastocytosis in an infant associated with the use of a nonprescription cough suppressant. *Pediatr Dermatol* 1996;13(5):410-4. (P14-03693)

18. Alto WA, Clarcq L. Cutaneous and systemic manifestations of mastocytosis. *Am Fam Physician* 1999;59(11):3047-54. (R14-1021)
19. Norred CL. Anesthetic-induced anaphylaxis. *AANA J* 2012;80(2):129-40. (P12-10873)
20. Morice AH. Expert opinion on the SmPC labelling of Bisoltussin. 2014 Apr 8. (c02375167-01)
21. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005;95(4):434-41. (P05-12229)
22. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(11):1112-20. (P05-02703)
23. Sovner R, Wolfe J. Interaction between dextromethorphan and monoamine oxidase inhibitor therapy with isocarboxazid. *N Engl J Med* 1988;319(25):1671. (P12-09605)
24. Nierenberg DW, Semperebon M. The central nervous system serotonin syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53(1):84-8. (P12-09714)
25. Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7(5):587-96. (P08-14918)
26. Guo Y, Chen Y, Tan Z, Klaassen CD, Zhou H. Repeated administration of berberine inhibits cytochromes P450 in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(2):213-7. (P12-03513)
27. Kotlyar M, Brauer LH, Tracy TS, Hatsukami DK, Harris J, Bronars CA, et al. Inhibition of CYP2D6 activity by bupropion. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(3):226-9. (P05-07710)
28. Nakashima D, Takama H, Ogasawara Y, Kawakami T, Nishitoba T, Hoshi S, et al. Effect of cinacalcet hydrochloride, a new calcimimetic agent, on the pharmacokinetics of dextromethorphan: in vitro and clinical studies. *J Clin Pharmacol* 2007;47(10):1311-9. (P07-11815)
29. Haefeli WE, Bargetzi MJ, Follath F, Meyer UA. Potent inhibition of cytochrome P450IID6 (debrisoquin 4-hydroxylase) by flecainide in vitro and in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15(5):776-9. (P14-11806)
30. Madani S, Barilla D, Cramer J, Wang Y, Paul C. Effect of terbinafine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of desipramine in healthy volunteers identified as cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) extensive metabolizers. *J Clin Pharmacol* 2002;42(11):1211-8. (P03-02395)
31. Einarson A, Lyskiewicz D, Koren G. The safety of dextromethorphan in pregnancy: results of a controlled study. *Chest* 2001;119(2):466-9. (P06-00564)
32. Leuschner J. Pharmacological-toxicological expert report: Dextromethorphan hydrobromide - for oral administration. (U98-0011)
33. Davila-Fernandez G, Vazquez-Cortes S, Moreno-De Vega MJ, Chamorro-Gomez M, Elices-Apellaniz A. Fixed drug eruption due to dextromethorphan with tolerance to other opioids. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2013;23(4):281-2. (P13-08509)
34. Kawakami A, Nakayama H, Yamada Y, Hirosaki K, Yamashita T, Kondo S, et al. Dextromethorphan induces multifocal fixed drug eruption. *Int J Dermatol* 2003;42(6):501-2. (P14-03719)
35. Stubb S, Reitamo S. Fixed-drug eruption due to dextromethorphan. *Arch Dermatol* 1990;126:970-1. (R98-0525)
36. Dextromethorphan (oral route). Thomson Healthcare 2013. (P13-02290)
37. Thisted RA, Klaff L, Schwartz SL, Wymer JP, Culligan NW, Gerard G, et al. Dextromethorphan and quinidine in adult patients with uncontrolled painful diabetic peripheral neuropathy: a 29-day, multicenter, open-label, dose-escalation study. *Clin Ther* 2006;28(10):1607-18. (P06-12592)

38. Dextromethorphan (CASRN: 125-71-3) (Hazardous Substances Databank (HSDB) number: 3056, last revision date: 20050623). 2005. (P12-13183)
39. Wolfe TR, Martin CE. Massive dextromethorphan ingestion and abuse. *Am J Emerg Med* 1995;13:174-6. (R98-0530)
40. Romanelli F, Smith KM. Dextromethorphan abuse: clinical effects and management. *J Am Pharm Assoc* 2009;49(2):e20-e27. (P09-09122)
41. Carlsson KC, Hoem NO, Moberg ER, Mathisen LC. Analgesic effect of dextromethorphan in neuropathic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48(3):328-36. (P04-05656)
42. Manaboriboon B, Chomchai C. Dextromethorphan abuse in Thai adolescents: a report of two cases and review of literature. *J Med Assoc Thai* 2005;88:S242-S245. (P13-12815)
43. Yust E, Slattery A. Cold and cough medications for children: dangerous and over the counter! *Clin Pediatr Emerg Med* 2012;13(4):292-9. (P13-09137)
44. Shin EJ, Lee PH, Kim HJ, Nabeshima T, Kim HC. Neuropsychotoxicity of abused drugs: potential of dextromethorphan and novel neuroprotective analogs of dextromethorphan with improved safety profiles in terms of abuse and neuroprotective effects. *J Pharmacol Sci* 2008;106(1):22-7. (P08-03605)
45. Albers GW, Atkinson RP, Kelley RE, Rosenbaum DM. Safety, tolerability, and Pharmacokinetics of the N-Methyl-D-Aspartate Antagonist Dextrorphan in patients with acute stroke. *Stroke* 1995;26(2):254-8. (R97-3726)
46. Schneider SM, Michelson EA, Boucek CD, Ilkhanipour K. Dextromethorphan poisoning reversed by naloxone. *Am J Emerg Med* 1991;9(3):237-8. (P13-14850)
47. Gardner S. Over-the-counter drugs: establishment of a monograph for OTC cold, cough, allergy, bronchodilator and antiasthmatic products (Department of Health, Education, and Welfare, Food and Drug Administration [21 CFR part 341] [docket no. 76N-0052]). *Fed Regist* 1976;41(176):38312-424. (P09-15234)
48. Ralph N. Evaluation of a new cough suppressant. *Am J Med Sci* 1954;227(3):297-303. (R13-0517)
49. Grattan TJ, Marshall AE, Higgins KS, Morice AH. The effect of inhaled and oral dextromethorphan on citric acid induced cough in man. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:261-3. (R98-2444)
50. Bickerman HA, German E, Cohen BM, Itkin SE. The cough response of healthy human subjects stimulated by citric acid aerosol. *Am J Med Sci* 1957;234:191-205. (R98-0506)
51. Brandschwede S. Therapy of irritable cough in lung tuberculosis. *Zur Therapie des Reizhustens bei Lungentuberkulose. Medizinische* 1955;(33/34):1138-9. (P13-01731)
52. Silvasti M, Karttunen P, Tukiainen H, Kokkonen P, Haenninen U, Nykaenen S. Pharmacokinetics of dextromethorphan and dextrorphan: a single dose comparison of three preparations in human volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1987;25(9):493-7. (R97-2044)
53. Kazis A, Kimiskidis V, Niopas I. Pharmacokinetics of dextromethorphan and dextrorphan in epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1996;93:94-8. (P08-09071)
54. Spanakis M, Vizirianakis IS, Mironidou-Tzouveleki M, Niopas I. A validated SIM GC/MS method for the simultaneous determination of dextromethorphan and its metabolites dextrorphan, 3-methoxymorphinan and 3-hydroxymorphinan in biological matrices and its application to in vitro CYP2D6 and CYP3A4 inhibition study. *Biomed Chromatogr* 2009;23(11):1131-7. (P10-02204)
55. Marco Md, Edwards DJ, Wainer IW, Ducharme MP. The effect of grapefruit juice and seville orange juice on the pharmacokinetics of dextromethorphan: the role of gut CYP3A and P-glycoprotein. *Life Sci* 2002;71(10):1149-60. (P06-00461)

56. Barnhart JW. The urinary excretion of dextromethorphan and three metabolites in dogs and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;55:43-8. (R98-0502)
57. Borges S, Li L, Hamman MA, Jones DR, Hall SD, Gorski JC. Dextromethorphan to dextrorphan urinary metabolic ratio does not reflect dextromethorphan oral clearance. *Drug Metab Dispos* 2005;33(7):1052-5. (P05-09301)
58. Capon DA, Bochner F, Kerry N, Mikus G, Danz C, Somogyi AA. The influence of CYP2D6 polymorphism and quinidine on the disposition and antitussive effect of dextromethorphan in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:295-307. (P08-09545)
59. Chladek J, Zimova G, Beranek M, Martinkova J. In-vivo indices of CYP2D6 activity: comparison of dextromethorphan metabolic ratios in 4-h urine and 3-h plasma. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:651-7. (P09-07812)
60. Hildebrand M, Seifert W, Reichenberger A. Determination of dextromethorphan metabolizer phenotype in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:315-8. (R98-0537)
61. Pfaff G, Briegel P, Lamprecht I. Inter-individual variation in the metabolism of dextromethorphan. *Int J Pharm* 1983;14:173-89. (R98-0539)
62. Babu K, Boyer EW, Hernon C, Brush DE. Emerging drugs of abuse. *Clin Pediatr Emerg Med* 2005;6(2):81-4. (P06-06331)
63. Weiser T, Mattheus M, Ferger D, Knerr T. A phase I multiple dose trial to investigate safety with special emphasis on ECG effects and tolerability after oral doses of 30 mg qid and 90 mg qid dextromethorphan hydrobromide monohydrate.. (U10-2388-01)
64. Aardema MJ, Robison SH, Gatehouse D, Johnston G. An evaluation of the genotoxicity of the antitussive drug Dextromethorphan. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008 Apr;50(3):285-93. (P08-08224)